



## PDF hosted at the Radboud Repository of the Radboud University Nijmegen

The following full text is a publisher's version.

For additional information about this publication click this link.

<http://hdl.handle.net/2066/21002>

Please be advised that this information was generated on 2017-12-05 and may be subject to change.

- <sup>8</sup> Smith JR, Kitchen VS, Botcherby M, Hepburn M, Wells C, Gor D, et al. Is HIV infection associated with an increase in the prevalence of cervical neoplasia? Br J Obstet Gynaecol 1993;100:149-53.
- <sup>9</sup> Centers for Disease Control. Impact of the expanded AIDS surveillance case definition on AIDS case reporting - United States, first quarter, 1993. MMWR 1993;42:308-10.
- <sup>10</sup> Centers for Disease Control. Projections of the number of persons diagnosed with AIDS and the number of immunosuppressed HIV-infected persons - United States, 1992-1994. MMWR 1993;42:RR-18.
- <sup>11</sup> Rogo KO, Kavoo-Linge. Human immunodeficiency virus seroprevalence among cervical cancer patients. Gynecol Oncol 1990;37:87-92.
- <sup>12</sup> Maiman M, Fruchter RG, Serur E, Levine PA, Arrastia CD, Sedlis A. Recurrent cervical intraepithelial neoplasia in human immunodeficiency virus-seropositive women. Obstet Gynecol 1993;82:170-4.

- <sup>13</sup> Rellihan MA, Dooley DP, Burke TW, Berkland ME, Longfield RN. Rapidly progressing cervical cancer in a patient with human immunodeficiency virus infection. Gynecol Oncol 1990;36:435-8.
- <sup>14</sup> Schwartz LB, Carangiu ML, Bradham L, Schwartz PE. Rapidly progressive squamous cell carcinoma of the cervix coexisting with human immunodeficiency virus infection: clinical opinion. Gynecol Oncol 1991;41:255-8.
- <sup>15</sup> Mandelblatt JS, Fahs M, Garibaldi K, Senie RT, Peterson HB. Association between HIV infection and cervical neoplasia: implications for clinical care of women at risk for both conditions. AIDS 1992;6:173-8.
- <sup>16</sup> Clark RA, Brandon W, Dumestre J, Pindaro C. Clinical manifestations of infection with the human immunodeficiency virus in women in Louisiana. Clin Infect Dis 1993;17:165-72.

Aanvaard op 3 juni 1994

## Bijwerkingen van geneesmiddelen

# Reacties op geneesmiddelen komen frequent voor bij patiënten met een HIV-infectie

P.P.KOOPMANS, A.J.A.M.VAN DER VEN, T.B.VREE EN J.W.M.VAN DER MEER

Koorts en exantheem vormen een frequent voorkomend probleem bij patiënten met een infectie met het humane immunodeficiëntievirus (HIV), die worden behandeld met co-trimoxazol (sulfamethoxazol plus trimethoprim). De frequentie van deze aandoeningen bij deze patiënten bedraagt 40-80%, tegenover minder dan 5% bij andere (seronegatieve) patiënten.<sup>1-3</sup>

Dit probleem blijkt echter niet te beperkt te zijn tot co-trimoxazol; ook andere geneesmiddelen leiden bij patiënten met een HIV-infectie vaak tot allergisch aandoende reacties, hetgeen geïllustreerd wordt aan de hand van de volgende 3 patiëntgeschiedenissen.

## ZIEKTEGESCHIEDENISSEN

Patiënt A was een homoseksuele man van 28 jaar, die in ons ziekenhuis opgenomen werd met sinds enkele maanden bestaande klachten van moeheid, dyspnée d'effort en perioden met koorts. Bij lichamelijk onderzoek had hij een tachypnoe van 28/min en een lichaamstemperatuur van 39,5°C. Verder werden geen bijzonderheden vastgesteld. Een thoraxröntgenfoto toonde evenwel het beeld van een interstitiële pneumonie. Omdat een *Pneumocystis carinii*-pneumonie vermoed werd, werd een bronchoalveolaire lavage gedaan, waarmee de diagnose werd bevestigd. Op grond van deze bevinding werd patiënt toestemming gevraagd om een HIV-test te verrichten, die een positieve uitslag gaf. Het absolute aantal CD4-cellen was  $< 10 \times 10^6/l$ .

Er werd een behandeling gestart met co-trimoxazol 1920 mg (trimethoprim 320 mg-sulfamethoxazol 1600 mg) 3 dd i.v. Bin-

## SAMENVATTING

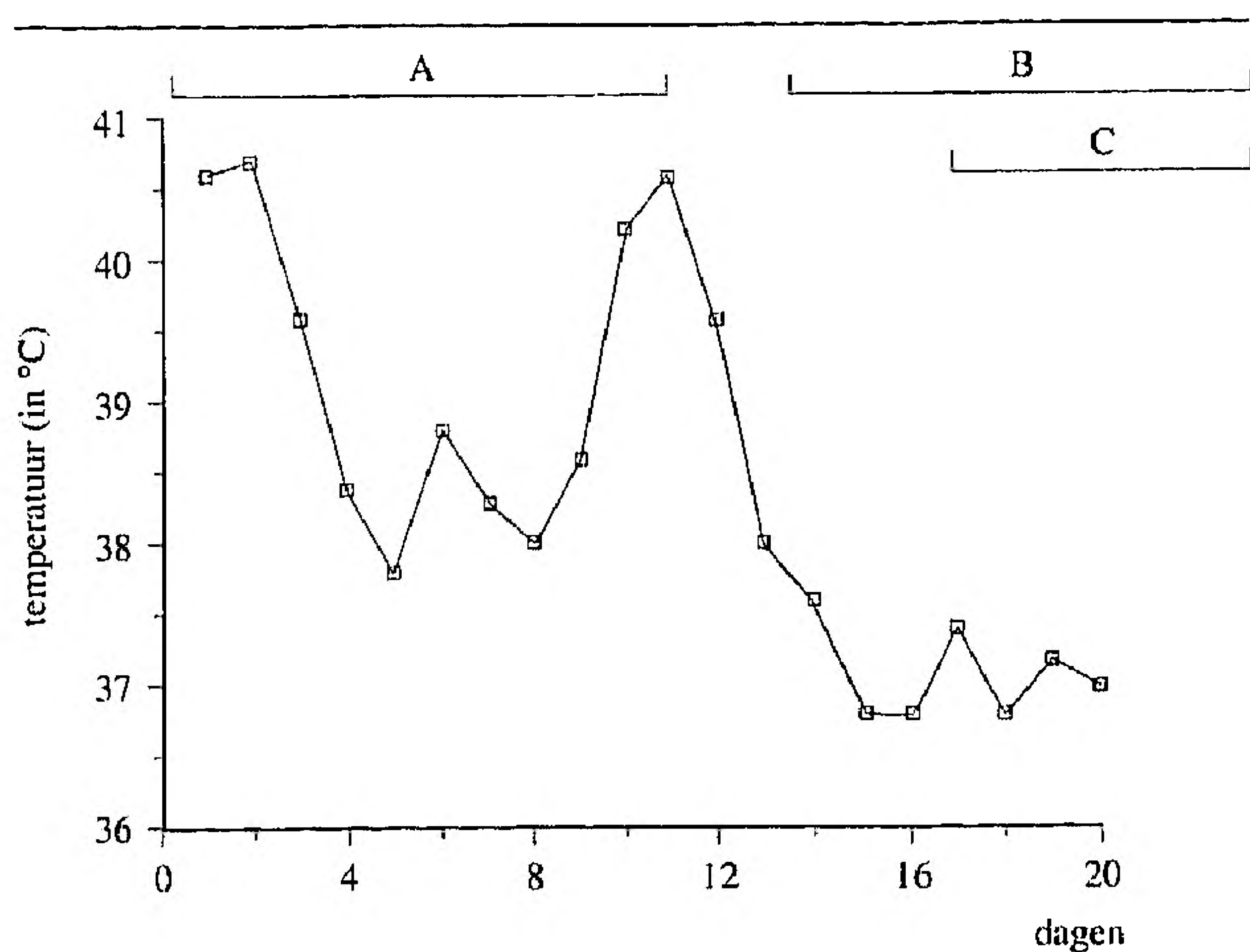
Drie HIV-patiënten, mannen van 28 en 43 en een vrouw van 32 jaar, kregen een huidreactie tijdens behandeling met één of meer geneesmiddelen wegens secundaire infecties. Huidreacties of andere reacties die op allergische aandoeningen lijken, worden bij patiënten met een HIV-infectie vooral gezien tijdens behandeling met sulfonamiden, maar ook bij het gebruik van allerlei andere geneesmiddelen. De pathogenese is niet bekend. Mechanismen die een rol zouden kunnen spelen, zijn een verminderd vermogen van deze patiënten om toxische metabolieten te conjugereren of om vorming van zuurstofradicalen te neutraliseren als gevolg van glutathiondeficiëntie. Afwijkingen in de acetylering en hydroxylering van geneesmiddelen, in de serumconcentraties van IgE en in de histamineproductie van basofiele granulocyten zijn bij deze patiënten eveneens gevonden.

nen enkele dagen daalde de temperatuur en verminderde de dyspnoe, maar op dag 10 steeg de temperatuur weer en ontstond diffuus exantheem (figuur). Omdat een overgevoelighedsreactie vermoed werd op co-trimoxazol, werd de toediening van dit middel gestaakt, waarna de temperatuur daalde en het exantheem verdween. Enkele dagen later werd eerst de toediening van trimethoprim hervat en vervolgens sulfamethizol gegeven. Een overgevoelighedsreactie ontstond nu niet en na enkele weken werd patiënt zonder klachten ontslagen met een onderhoudsdosering sulfamethizol (1000 mg dd) en trimethoprim (150 mg dd), als secundaire profylaxe.

Patiënt B was een vrouw van 32 jaar. Zij werd opgenomen in ons ziekenhuis met wat zich liet aanzien als een *Candida*-oesofagitis. Een jaar daarvoor maakte zij een herpes zoster-infectie door, gecompliceerd door een N. facialis-parese. Een HIV-test bleek een positieve uitslag te hebben, het aantal CD4-cellen bedroeg  $40 \times 10^6/l$ . Na behandeling van de *Candida*-oesofagitis

Academisch Ziekenhuis, Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen.  
Afd. Algemeen Inwendige Geneeskunde: dr. P.P. Koopmans, A.J.A.M. van der Ven en prof. dr. J.W.M. van der Meer, internisten.  
Afd. Klinisch Farmacie: dr. T.B. Vree, apotheker.  
Correspondentie-adres: dr. P.P. Koopmans.





Koortsbeloop bij patiënt A (met HIV geïnfecteerd) tijdens behandeling van *Pneumocystis carinii*-pneumonie met co-trimoxazol (A) en later met trimethoprim (B) en sulfamethizol (C). Op dag 20 volgde ontslag.

werd patiënte ontslagen met als medicatie zidovudine 200 mg 3 dd en co-trimoxazol 960 mg 1 dd. Binnen enkele dagen kreeg patiënte echter exantheem, bovendien had zij 38,5°C koorts. Dit was aanleiding om de toediening van co-trimoxazol te staken en dit middel te vervangen door pentamidine (als aërosol). De klachten verdwenen.

Een maand later werd patiënte echter opnieuw opgenomen, nu met een epileptisch insult. Op een CT-scan was een grote hypodense haard te zien, die aankleurde na contrasttoediening. Omdat cerebrale toxoplasmose vermoed werd en de anamnese van patiënt een mogelijke overgevoeligheidsreactie op sulfonamiden vermeldde, werd patiënte behandeld met clindamycine 3600 mg i.v. en pyrimethamine 50 mg dd en vanwege de epilepsie tevens met fenytoïne. Binnen enkele dagen kreeg patiënte echter opnieuw exantheem, die pas verdween nadat de toediening van zowel clindamycine als fenytoïne was gestaakt. Op een controle-CT-scan was echter toch afname van de afwijkingen te zien. Daarom werd besloten om patiënte door te behandelen met monotherapie van pyrimethamine (75 mg dd) en daarmee kon zij in redelijke toestand worden ontslagen.

Later meldde zij zich bij de huisarts met wat zich liet aanzien als een luchtweginfectie, die gepaard ging met koorts en het opgeven van purulent sputum. De huisarts schreef amoxicilline-clavulaanzuur voor, maar de toediening van dit middel moest na 3 dagen gestaakt worden vanwege huiduitslag. Na omzetting van de medicatie in doxycycline verdwenen de klachten.

Enkele weken later werd patiënte echter opnieuw opgenomen met klachten van dubbelzien, coördinatiestoornissen en insulten. Op de CT-scan van het cerebrum waren multiële hypodense gebieden in de witte schors te zien, passend bij progressieve multifocale leuko-encefalopathie. Er werd besloten om te abstinieren van verdere behandeling. Patiënte raakte comateus en overleed.

Patiënt C was een homoseksuele man van 43 jaar, die opgenomen werd met *P. carinii*-pneumonie en een *Candida*-oesofagitis. De uitslag van de HIV-test was positief en het absolute aantal CD4-cellen bedroeg  $20 \times 10^6/l$ . Patiënt werd behandeld met co-trimoxazol 1920 mg 3 dd voor de *P. carinii*-pneumonie en ketoconazol 200 mg 2 dd voor de *Candida*-oesofagitis. Beide middelen werden goed verdragen en na ontslag uit het ziekenhuis in een lagere dosering voortgezet als secundaire profylaxe. Tevens kreeg patiënt zidovudine 200 mg 3 dd.

Bij een poliklinische controle meldde patiënt dat hij huiduitslag had gehad na gebruik van paracetamol. Enkele maanden later werd patiënt opnieuw opgenomen met koorts tot 40,0°C, tensiedaling en koude rillingen. Omdat sepsis werd vermoed, werd een behandeling gestart met cefuroxim 1500 mg 3 dd en gentamicine 120 mg 2 dd. Na 24 h kreeg patiënt echter exantheem. Erytromycine werd wel goed verdragen en na enkele dagen verdwenen de klachten, zonder dat een bevredigende verklaring voor de koorts werd gevonden. Zes weken later werd patiënt opnieuw opgenomen met hoge koorts; uit een bloedkweek werd nu *Escherichia coli* gekweekt. Vanwege de overgevoeligheidsreactie op cefuroxim werd patiënt nu met ciprofloxacin 200 mg 2 dd i.v. behandeld; na het inlopen van het infuus kreeg patiënt echter jeuk en erytheem over de gehele arm, wat na staken van de behandeling weer verdween. Aztreonam werd vervolgens zonder problemen verdragen en patiënt kon zonder klachten worden ontslagen.

#### BESCHOUWING

Niet alleen co-trimoxazol, maar ook andere geneesmiddelen leiden bij HIV-seropositieve patiënten vaak tot exantheem en koorts. Deze reacties lijken in hoofdzaak door sulfonamiden te worden veroorzaakt. Tijdens behandeling met sulfadiazine, dat in combinatie met pyrimethamine wordt gebruikt voor de behandeling van cerebrale toxoplasmose, worden deze reacties in 40-70% van de gevallen gezien.<sup>4-5</sup> Sulfadoxine en dapson, dat chemisch verwant is aan de sulfonamiden, worden vaak in combinatie met hetzij pyrimethamine hetzij trimethoprim als alternatieve middelen voor co-trimoxazol gebruikt bij *P. carinii*-pneumonie. Maar ook met deze middelen worden frequent koorts en huidreacties bij HIV-seropositieve patiënten geconstateerd, alhoewel de frequentie wat lager lijkt dan bij behandeling met co-trimoxazol.<sup>6-9</sup> Ook is er een gedeeltelijke kruisovergevoeligheid tussen deze middelen en co-trimoxazol (U.P. Jorde et al., schriftelijke mededeling, 1992).<sup>10-11</sup>

Behalve op sulfonamiden is er een hoge frequentie van allergische reacties beschreven op amoxicilline-clavulaanzuur,<sup>12</sup> clindamycine,<sup>5-13</sup> rifampicine en thioacetazon,<sup>14-18</sup> op het nieuwe antiprotozoaire middel atavaquon,<sup>19</sup> en enkele nieuwe 'reverse transcriptase'-remmers: nevirapine en delaverdine (mededeling van de fabrikant).

Gezien de grote reeks van casuïstische mededelingen van HIV seropositieve patiënten waarin melding wordt gemaakt van dergelijke reacties op anti-epileptica,<sup>20-23</sup> didanosine,<sup>24</sup> flucytosine,<sup>25</sup> fluoroquinolonen,<sup>18-26</sup> en erytromycine,<sup>20-27</sup> of op meer dan een middel,<sup>20-21-26-27</sup> lijkt het erop dat met HIV besmette personen ertoe neigen om op medicamenten te reageren met koorts, huiduitslag of soms met nog ernstigere, allergisch aandoende bijwerkingen.<sup>20-22-24</sup>

Of het bij met HIV-geïnfecteerden inderdaad om allergische reacties of om een toxisch effect van het geneesmiddel gaat, is onduidelijk. Anafylactische (type I)-reacties op sulfonamiden komen voor, maar zijn betrekkelijk zeldzaam. Meestal is er een latentietijd van 9-14 dagen. Verder ontstaan reacties vaker, naarmate de gebruikte dosis hoger is en kan een deel van de patiënten doorbehandeld worden na onderbreking van de thera-



pie, bij verlaging van de dosis,<sup>2 10 28-30</sup> of via een desensibilisatieschema.<sup>31</sup> Dit wordt geïllustreerd door de geschiedenis van patiënt A, die zonder problemen doorbehandeld kon worden met sulfonamiden, nadat hij eerst een reactie hierop had vertoond.

Eerder veronderstelden wij, dat de bijwerkingen bij gebruik van co-trimoxazol verklaard zouden kunnen worden door de vorming en de accumulatie van toxische hydroxylaminen afkomstig uit het metabolisme van sulfamethoxazol.<sup>32 33</sup> Deze metabolieten kunnen ontstaan door oxydatie van farmaca onder invloed van cytochroom P<sub>450</sub> in de lever en ook in monocyt en neutrofiele granulocyten.<sup>34-37</sup> Men veronderstelt dat deze metabolieten haptenen vormen, waarna een antilichaamrespons volgt en weefselschade kan ontstaan.<sup>37 38</sup> Deze antilichamen worden echter slechts sporadisch gevonden; daarom wordt ook wel verondersteld dat de beschadiging van weefsels ontstaat door de vorming van reactieve zuurstofradicalen.<sup>39</sup>

Normaliter beschermt glutathion het organisme tegen dergelijke schade door conjugatie van xenobiotica en wegvangen ('scavenging') van zuurstofradicalen. Bij patiënten met een HIV-infectie is glutathiondeficiëntie gevonden en dit zou de verhoogde incidentie van deze geneesmiddelreacties bij hen kunnen verklaren.<sup>32 33 40</sup>

In vitro worden, indien sulfadiazine, sulfamethoxazol, sulfapyridine en dapson geïncubeerd worden met levermicrosomen, inderdaad hydroxylaminen gevormd.<sup>34-37 41</sup> Hetzelfde werd gevonden met anti-epileptica, zoals fenytoïne, carbamazepine en valproïnezuur.<sup>37 42</sup> Of deze metabolieten in vivo bij HIV-seropositieve patiënten werkelijk de oorzaak zijn van de huidreacties door sulfonamiden en ook door bijvoorbeeld anti-epileptica, is niet bewezen. Het hydroxylamine van sulfamethoxazol is door ons en anderen aangetroffen in het plasma en de urine van zowel gezonde vrijwilligers als patiënten,<sup>43 44</sup> die sulfamethoxazol gebruikten. Ook zijn afwijkingen in het oxydatieve metabolisme en in acetylering van geneesmiddelen bij met HIV geïnfecteerden gevonden.<sup>45 46</sup> Maar bij patiënten met bijwerkingen werden tot nu toe geen afwijkende concentraties van deze hydroxylaminen gemeten.<sup>47</sup>

Het is daarom waarschijnlijk, dat immunologische factoren ook van belang zijn in de pathogenese, alhoewel de gegevens hierover in de literatuur evenmin eenduidig zijn. Bij patiënten met een HIV-infectie is door sommigen een sterkere afgifte van histamine door basofiele granulocyten onder invloed van IgE gevonden en tevens een verhoogde serumconcentratie van IgE. Deze nam verder toe, naarmate het aantal CD4-cellen gedurende het ziektebeloop afnam.<sup>48 49</sup> Anderen konden dit echter niet bevestigen (M.A. Quirino et al., schriftelijke mededeling, 1988).

Verder bleek in een retrospectief onderzoek dat reacties op sulfonamiden minder vaak voorkwamen bij patiënten met verlaagde aantallen CD4-cellen en bij gelijktijdig gebruik van corticosteroïden.<sup>28 50</sup> Dit doet vermoeden dat de neiging tot reactievorming op geneesmiddelen afneemt, naarmate de afweerstoornis bij HIV-infectie toeneemt. Bij amoxicilline-clavulaanzuur en

thioacetazon werd echter juist het omgekeerde waargenomen.<sup>12 51</sup>

Ten slotte is er ook nog weinig bekend over de invloed van andere infecties als mogelijke co-factor. Met name valt dan te denken aan andere virussen: patiënten met mononucleosis infectiosa vertonen immers ook vaak een huidreactie bij gebruik van amoxicilline. Maar net zoals geldt voor de andere, eerder genoemde factoren die mogelijk zijn, verkeert ook het onderzoek naar de rol van andere virussen bij de pathogenese van bijwerkingen van geneesmiddelen tegen HIV-infectie nog in de beginfase.

#### ABSTRACT

*Many reactions to drugs in HIV-positive patients.* – Three HIV-infected patients, men of 28 and 43 years old, and a woman of 32 years old, developed cutaneous reactions to one or more drugs prescribed to treat secondary infections. An increased incidence of hypersensitivity reactions to sulfonamides has been reported in literature. HIV-seropositive patients, however, appear to be prone to develop hypersensitivity reactions to many other drugs more often than HIV-seronegative patients. The underlying pathophysiological mechanism is not known. A possible explanation could be a virus-induced altered metabolism leading to an increased production of toxic reactive metabolites or inability either to conjugate these metabolites or to protect tissues against drug induced formation of reactive oxygen species, due to glutathione deficiency. Different serum IgE concentrations and enhanced histamine release of basophilic granulocytes have also been found in HIV-seropositive patients.

#### LITERATUUR

- 1 Kovacs JA, Hiemzen JW, Macher AM, Stover D, Murray HW, Shelhamer J, et al. Pneumocystis carinii pneumonia: a comparison between patients with the acquired immunodeficiency syndrome and patients with other immunodeficiencies. *Ann Intern Med* 1984; 100:663-71.
- 2 Gordin FM, Simon GL, Wofsy CB, Mills J. Adverse reactions to trimethoprim-sulfamethoxazole in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med* 1984;100:495-9.
- 3 Walley T, Coleman JW. Allergic drug reactions: incidence and avoidance. *Clin Immunother* 1994;1:101-9.
- 4 Porter SB, Sande MA. Toxoplasmosis of the central nervous system in the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1992; 327:1643-8.
- 5 Leport C, Raffi F, Matheron S, Katlama C, Regnier B, Saimot AG, et al. Treatment of central nervous system toxoplasmosis with pyrimethamine/sulfadiazine combination in 35 patients with acquired immunodeficiency syndrome. Efficacy of long-term continuous therapy. *Am J Med* 1988;84:94-100.
- 6 Medina I, Mills J, Leoung G, Hopewell PC, Lee B, Modin G, et al. Oral therapy for Pneumocystis carinii pneumonia in the acquired immunodeficiency syndrome. A controlled trial of trimethoprim-sulfamethoxazole versus trimethoprim-dapsone. *N Engl J Med* 1990;323:776-82.
- 7 Pertel P, Hirschtick R. Adverse reactions to dapsone in persons infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 1994; 18:630-2.
- 8 Leads from the MMWR. Fansidar-associated fatal reaction in a HIV-infected man. *JAMA* 1988;260:2193.
- 9 Navin TR, Miller KD, Satriale RF, Lobel HO. Adverse reactions associated with pyrimethamine-sulfadoxine prophylaxis for Pneumocystis carinii infections in AIDS [letter]. *Lancet* 1985;i:1332.
- 10 Carr A, Cooper DA, Penny R. Allergic manifestations of human immunodeficiency virus (HIV) infection. *J Clin Immunol* 1991;11:55-64.



- 11 Carr A, Penny R, Cooper DA. Efficacy and safety of rechallenge with low-dose trimethoprim-sulphamethoxazole in previously hypersensitive HIV-infected patients. *AIDS* 1993;7:65-71.
- 12 Battegay M, Opravil M, Wuthrich B, Luthy R. Rash with amoxycillin-clavulanate therapy in HIV-infected patients [letter]. *Lancet* 1989;ii:1100.
- 13 Jacobson MA, Besch CL, Child C, Hafner R, Matts JP, Muth K, et al. Toxicity of clindamycin as prophylaxis for AIDS-associated toxoplasmic encephalitis. *Lancet* 1992;339:333-4.
- 14 Small PM, Schechter GF, Goodman PC, Sande MA, Chaisson RE, Hopewell PC. Treatment of tuberculosis in patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1991;324:289-94.
- 15 Chaisson RE, Schechter GF, Theuer CP, Rutherford GW, Echenberg DF, Hopewell PC. Tuberculosis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. Clinical features, response to therapy, and survival. *Am Rev Respir Dis* 1987;136:570-4.
- 16 Soriano E, Mallolas J, Gatell JM, Latorre X, Miro JM, Pecchiar M, et al. Characteristics of tuberculosis in HIV-infected patients: a case-control study. *AIDS* 1988;2:429-32.
- 17 Nunn P, Kibuga D, Gathua S, Brindle R, Imalingat A, Wasunna K, et al. Cutaneous hypersensitivity reactions due to thiacetazone in HIV-1 seropositive patients treated for tuberculosis. *Lancet* 1991;337:627-30.
- 18 Lee BL, Safrin S. Interactions and toxicities of drugs used in patients with AIDS [review]. *Clin Infect Dis* 1992;14:773-9.
- 19 Falloon J, Kovacs J, Hughes W, O'Neill D, Polis M, Davey RT jr, et al. A preliminary evaluation of 566C80 for the treatment of *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1991;325:1534-8.
- 20 Porteous DM, Berger TG. Severe cutaneous drug reactions (Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis) in human immunodeficiency virus infection [letter]. *Arch Dermatol* 1991;127:740-1.
- 21 Ackerman Z, Levy M. Hypersensitivity reactions to drugs in acquired immunodeficiency syndrome. *Postgrad Med J* 1987;63:55-6.
- 22 Hostettler C, Amundson D, O'Connor S. Phenytoin hypersensitivity with pulmonary involvement in a hemophiliac patient with human immunodeficiency virus infection. *Drug Intell Clin Pharm* 1987;21:875-6.
- 23 Saiag P, Caumes E, Chosidow O, Revuz J, Roujeau JC. Drug-induced toxic epidermal necrolysis (Lyell syndrome) in patients infected with the human immunodeficiency virus. *J Am Acad Dermatol* 1992;26:567-74.
- 24 Parneix-Spake A, Bastuji-Garin S, Levy Y, Dubreuil-Lemaire ML, Roujeau JC. Didanosine as probable cause of Stevens-Johnson syndrome [letter]. *Lancet* 1992;340:857-8.
- 25 Kotani S, Hirose S, Niiya K, Kubonishi I, Miyoshi I. Anaphylaxis to flucytosine in a patient with AIDS [letter]. *JAMA* 1988;260:3275-6.
- 26 Wignants H, Ende J Van den, Colebunders R. Multiple drug reactions in a patient with AIDS [letter; comment]. *Lancet* 1989;ii:1455.
- 27 Ong ELC, Mandal BK. Multiple drug reactions in a patient with AIDS [letter]. *Lancet* 1989;ii:976-7.
- 28 Carr A, Swanson C, Penny R, Cooper DA. Clinical and laboratory markers of hypersensitivity to trimethoprim-sulfamethoxazole in patients with *Pneumocystis carinii* pneumonia and AIDS. *J Infect Dis* 1993;167:180-5.
- 29 Putterman C, Rahav G, Shalit M, Rubinow A. Treating through hypersensitivity to co-trimoxazole in AIDS patients [letter]. *Lancet* 1990;336:52.
- 30 Carr A, Penny R, Cooper DA. Efficacy and safety of rechallenge with low-dose trimethoprim-sulphamethoxazole in previously hypersensitive HIV-infected patients. *AIDS* 1993;7:65-71.
- 31 White MV, Haddad ZH, Brunner E, Sainz C. Desensitization to trimethoprim-sulfamethoxazole in patients with acquired immune deficiency syndrome and *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Ann Allergy* 1989;62:177-9.
- 32 Ven AJAM van der, Koopmans PP, Vree TB, Meer JWM van der. Adverse reactions to co-trimoxazole in HIV infection [review]. *Lancet* 1991;338:431-3.
- 33 Ven AJAM van der, Koopmans PP, Vree TB, Meer JWM van der. Frequent bijwerkingen van co-trimoxazol bij met HIV geïnfecteerde personen mogelijk te wijten aan metabolieten van sulfamethoxazol. *Ned Tijdschr Geneesk* 1992;136:61-3.
- 34 Uetrecht JP. Idiosyncratic drug reactions: possible role of reactive metabolites generated by leukocytes [review]. *Pharmacol Res* 1989;6:265-73.
- 35 Uehleke H, Tabarelli S. N-hydroxylation and 4,4'-diaminodiphenylsulphone (Dapsone) by liver microsomes, and in dogs and humans. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1973;278:55-68.
- 36 Shear NH, Spielberg SP. In vitro evaluation of a toxic metabolite of sulfadiazine. *Can J Physiol Pharmacol* 1985;63:1370-2.
- 37 Uetrecht JP. Idiosyncratic drug reactions: possible role of reactive metabolites generated by leukocytes [review]. *Pharm Res* 1989;6:265-73.
- 38 Sullivan TJ. Drug allergy. In: Middleton E, editor. *Allergy. Principles and practice*. 4th ed. St. Louis: Mosby, 1993.
- 39 Halliwell B, Evans PJ, Kaur H, Chirico S. Drug derived radicals: mediators of side effects of anti-inflammatory drugs? [review]. *Ann Rheum Dis* 1992;51:1261-3.
- 40 Staal FJT, Ela SW, Roederer M, Anderson MT, Herzenberg LA, Herzenberg LA. Glutathione deficiency and human immunodeficiency virus infection [review]. *Lancet* 1992;339:909-12.
- 41 Coleman MD, Breckenridge AM, Park BK. Bioactivation of dapsone to a cytotoxic metabolite by human hepatic microsomal enzymes. *Br J Clin Pharmacol* 1989;28:389-95.
- 42 Gibaldi M. Adverse drug effect-reactive metabolites and idiosyncratic drug reactions [review]. *Ann Pharmacother* 1992;26:416-21 (part I) en 1992;26:550-4 (part II).
- 43 Cribb AE, Spielberg SP. Sulfamethoxazole is metabolized to the hydroxylamine in humans. *Clin Pharmacol Ther* 1992;51:522-6.
- 44 Ven AJAM van der, Mantel MA, Vree TB, Koopmans PP, Meer JWM van der. Formation and elimination of sulphamethoxazole hydroxylamine after oral administration of sulphamethoxazole. *Br J Clin Pharmacol* 1994;38:147-50.
- 45 Lee BL, Wong D, Benowitz NL, Suflam PM. Altered patterns of drug metabolism in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Clin Pharmacol Ther* 1993;53:529-35.
- 46 Rieder MJ, Shear NH, Kanee A, Tang BK, Spielberg SP. Prominence of slow acetylator phenotype among patients with sulfonamide hypersensitivity reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1991;49:13-7.
- 47 Lee BL, Delahunty T, Safrin S. The hydroxylamine of sulfamethoxazole and adverse reactions in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Clin Pharmacol Ther* 1994;56:184-9.
- 48 Miadonna A, Leggieri E, Tedeschi A, Lazzarin A, Chianura L, Frolidi M, et al. Enhanced basophil releasability in subjects infected with human immunodeficiency virus. *Clin Immunol Immunopathol* 1990;54:237-46.
- 49 Wright DN, Nelson RP jr, Ledford DK, Fernandez-Caldas E, Trudeau WL, Lockey RF. Serum IgE and human immunodeficiency virus (HIV) infection. *J Allergy Clin Immunol* 1990;85:445-52.
- 50 Caumes E, Roudier C, Rogeaux O, Bricaire F, Gentilini M. Effect of corticosteroids on the incidence of adverse cutaneous reactions to trimethoprim-sulfamethoxazole during treatment of AIDS-associated *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Clin Infect Dis* 1994;18:319-23.
- 51 Okwera A, Whalen C, Byekwaso F, Vjecha M, Johnson J, Huebner R, et al. Randomised trial of thiacetazone and rifampicine-containing regimens for pulmonary tuberculosis in HIV-infected patients. *Lancet* 1994;344:1323-8.

Aanvaard op 15 maart 1995

## Bladvulling

### *Specialisme is goed in de geneeskunde*

In *The New-York Medical Journal* gaat Dr. w. K. SIMPSON na, wat het specialisme in de geneeskunde heeft opgeleverd. Hij komt tot het besluit, dat zonder het specialisme de wetenschap op geenerlei gebied tot de uitkomsten zou zijn gekomen, die zij thans bereikt heeft, en acht het buiten twijfel, dat het specialisme de praktijk der toekomst zal zijn.

(Berichten Buitenland. *Ned Tijdschr Geneesk* 1895;39II:183)